

Aus der Chirurgischen Universitäts-Klinik in Marburg
Direktor: Professor Dr. med. M. Schwaiger

Blutgerinnungsveränderungen in vitro durch Infusionslösungen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
in der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

Edelgard Loske

aus Breslau

Marburg 1967

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Chirurgischen Universitäts-Klinik in Marburg
Direktor: Professor Dr. med. M. Schwaiger

Blutgerinnungsveränderungen in vitro durch Infusionslösungen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
in der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

Edelgard Loske

aus Breslau

Marburg 1967



Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am: 4.7.67

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. Dr. H. Heuser

Referent: Prof. Dr. H. Oehmig

Correferent: Prof. Dr. W. Schmid

Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

I n h a l t s v e r z e i c h n i s

- 1) EINLEITUNG
- 2) HAUPTTEIL
 - 2.1) Praktische Durchführung
 - 2.11) Untersuchungsmaterial
 - 2.12) Versuchsanordnung
 - 2.13) Untersuchungsmethoden
 - 2.2) Ergebnisse
 - 2.21) Statistik
 - 2.22) Graphische Darstellung
 - 2.23) Einzelauswertung
 - 2.3) Diskussion
- 3) ZUSAMMENFASSUNG
- 4) LITERATURVERZEICHNIS

1) EINLEITUNG:

Das Bestreben, eine Blutersatzflüssigkeit zu finden, die - ohne Nebenwirkungen auszulösen - über eine genügend große Volumenwirkung bei ausreichender, intravasaler Verweildauer verfügt, ist schon sehr alt. Als Grundlage für die Therapie des Schocks sind die Tierversuche von KRANECKER und SANDER anzusehen, die 1879 Salzlösungen nach einer Entblutung mit Erfolg anwandten. 1886 konnte LANDERER einen Patienten beobachten, der sich nach Zufuhr von Kochsalzlösung von einem operativen Schock erholte (1).

BAYLISS versuchte 1916 die Einführung einer 6 %igen Akazien-gummilösung, die einen nachhaltigen osmotischen Druck aufwies. Da sie jedoch Allergien und Blutgerinnsel auslöste, blieb ihm damit der Erfolg versagt (75). Die Anwendung von Gelatine probierte RINGER 1885 zum ersten Mal bei einer Infusion am Froschherzen aus, und in den folgenden Jahren beschäftigten sich BASTRE und FLORESCO eingehend mit der Wirkung der Gelatine auf das Blut (9).

HOGAN erkannte dann 1915 nach seinen Versuchen mit einer 6 %igen Gelatinelösung, daß diese wegen ihres hohen onkotischen Druckes zur Wiederherstellung der zirkulierenden Blutmenge geeignet erschien, aber ihre zu hohe Gelierungstemperatur hinderte die therapeutische Anwendung (39). Weiterhin durchgeführte Tierversuche hatten die gute Wirkung der 6 %igen Gelatinelösung auf den Kreislauf bestätigt, so daß die Bemühungen, einen Plasmaexpander auf Gelatinebasis zu schaffen, fortgesetzt wurden (44). Erst 1951 gelang es, die Oxypolygelatine (OPG) zu entwickeln, die bis 13 Grad flüssig bleibt (55). Schließlich konnten TOURTELOTTE und WILLIAMS eine Gelatinelösung, "die modified fluid gelatin" (Physiogel), herstellen, deren Gelierungstemperatur erst bei

4 Grad lag (73). Bis in den gleichen Temperaturbereich bleibt eine Lösung flüssig, die LINDNER und SCHMIDT-THOME entwickelten. Sie stellt ein Polymerisat dar, das aus thermisch abgebauter Gelatine durch Vernetzung über Harnstoffbrücken hergestellt wird und heute als Haemacel im Handel ist (66).

Ebenfalls eine Blutersatzflüssigkeit ist das Dextran. Vor etwa 50 Jahren entdeckte SCHEIBLER, daß das Bacterium leucostoc mesenteroides unter bestimmten Bedingungen Rohrzucker polymerisiert. Die dabei entstehenden Glukoseeinheiten können ein Molekulargewicht bis 40 Millionen erreichen, die aber als Blutersatz zu viskös und grobdispers sind. Deshalb depolymerisierte INGELMANN sie durch Säurehydrolyse auf ein mittleres Molekulargewicht von 100 000, nachdem er das Polymerisat von Bakterienresten gereinigt hatte. Im Macrodex liegt das Dextran mit einem mittleren Molekulargewicht von 69 000 als 6 %ige Lösung in physiologischer Kochsalzlösung vor (75). Als dritte kolloidale Infusionslösung ist das Polyvinylpyrrolidon zu nennen, dessen Synthese REPPE 1939 gelang. Als Polymerisationsprodukt steht es als Periston zur Verfügung, auf dessen pharmakologische Bedeutung HECHT und WEESE hinwiesen. Während des 2. Weltkrieges hat es sich in vielfacher Anwendung als wirksamer Blutersatz bewährt (34).

Kolloidale Plasmaexpander ganz allgemein sind isotonische Salzlösungen mit hochmolekularen, wasserbindenden Stoffen in einer dem Plasma isoonkotischen Konzentration. Wegen ihrer hochmolekularen Substanzen besitzen sie eine hinreichend lange Verweildauer in der Blutbahn und füllen so den durch akuten Blutverlust eingeengten und an Flüssigkeit verarmten Kreislauf nachhaltig auf (12, 13, 28, 34, 68). Die kolloidalen Infusionslösungen Macrodex und Rheomacrodex erzwingen sogar einen Einstrom extravasaler Flüssigkeit, und somit ist die Volumenzunahme im Gefäßsystem größer als ihre Infusionsmenge (1, 4, 30, 58). Wegen ihres Volumeneffektes, der schnellen Bereitstellungsmöglichkeit sowie der

blutgruppenunabhängigen Anwendung sind die Plasma-expander heute für die Therapie unentbehrlich. An erster Stelle werden sie bei der Behandlung des Schocks benötigt, wobei es gleich ist, ob dieser durch akuten Blutverlust entstanden ist oder ob toxische, thermische oder neurogene Ursachen vorliegen (1, 19, 36, 51, 60, 61). Das Wesen des Schocks besteht zunächst in einem Mißverhältnis zwischen zirkulierender Blutmenge und Gefäßkapazität, woraus sich eine Verminderung der Gewebsdurchblutung ergibt. So ist der Schock nicht nur ein Problem des Blutvolumens, sondern auch ein Problem der Durchblutung (10, 11, 26).

Die auftretenden Mikrozirkulationsstörungen mit Thrombozyten- und Erythrozytenaggregationen können weder von Blut noch von Plasma wieder in Bewegung gesetzt werden, sondern nach GELIN und GRUBER (26, 28) ist nur das niedermolekulare Dextran in der Lage, die Störungen der Blutströmung zu beseitigen. So kommt dem Rheomacrodex, dem niedermolekularen Dextran, eine spezifische Indikation zu.

Neben der Schockbekämpfung finden die Plasmaexpander noch weitere therapeutische Anwendung, so bei der Narkosevorbereitung (35, 37), bei der akuten tonischen Kreislaufinsuffizienz (45), als Liquorersatz beim Krankheitsbild des chronischen subduralen Haematoms (20), zur Prophylaxe des Hirnoedems bei Schädelhirnverletzungen (50), bei der Behandlung der infantilen Toxämie (33) und Rheomacrodex noch in der Behandlung peripherer arterieller Durchblutungsstörungen (53).

Von diesen drei kolloidalen Blutersatzflüssigkeiten - Dextran, Gelatine und Polyvinylpyrrolidon - unterscheidet man die kristalloiden Lösungen. Sie besitzen jedoch keine ausreichend lang anhaltende, volumenauffüllende Wirkung, sondern haben die Blutbahn nach ein bis zwei Stunden wieder verlassen (10, 19, 34) und werden relativ schnell wieder

ausgeschieden. Da sie hauptsächlich die interstitielle Flüssigkeitsmenge vermehren, führen sie außerdem noch zur Oedembildung (64, 68).

Der ideale und biologisch hochwertigste Volumenersatz ist zwar die Blutkonserve selbst, doch dürfen die möglichen Komplikationen einer Vollbluttransfusion, wie z. B. die Übertragung einer Virushepatitis sowie immunbiologische Zwischenfälle (2, 28, 55), nicht übersehen werden. Da vor einer Bluttransfusion eine Blutgruppenbestimmung und eine Kreuzprobe durchgeführt werden müssen, kann in einer akuten Notfallsituation kostbare Zeit verstreichen. Der zunehmende Mangel an Konserven, vor allem von Blut seltener Gruppen, bedeutet eine weitere Schwierigkeit. Die neueren Erkenntnisse über pathophysiologische Vorgänge im Schock, wie das Auftreten der Mikrozirkulationsstörungen, fordern sogar eine Behandlung mit einem niedermolekularen Plasmaexpander, weshalb SCHNEIDER der Meinung ist, daß "Vollblut nicht immer den besten Blutersatz darstellt." (2).

Es stellt sich nun die Frage, ob die Plasmaexpander neben ihrer Kreislaufwirksamkeit noch in andere physiologische Vorgänge eingreifen. Da es z. B. bei einer hypozirkulatorischen Kreislaufeinstellung - wie sie im Schock vorliegt - bereits zu einer Verkürzung der Gesamtgerinnungszeit kommt (46, 47) und eine solche auch postoperativ gefunden wird (43), könnte diese eventuell durch die Plasmaexpander noch weiter verstärkt werden, denn gerade hier werden sie therapeutisch am häufigsten eingesetzt. Es ist deshalb notwendig, die Wirkung der Plasmaexpander auf die Blutgerinnung zu untersuchen. Eine Arbeit, in der die Einwirkungen der Plasmaexpander auf das Blutgerinnungspotential der Empfänger in vivo beobachtet wurde, liegt bereits vor (62). Da aber in vivo verschiedene Vorgänge, wie z. B. eine veränderte Kreis-

laufeinstellung (47), humorale und endokrine Regulationen (31) sowie psychische Alterationen (52), gemeinsam mit der Expandereinwirkung die Blutgerinnung beeinträchtigen können, ist es nahezu unmöglich, eine Koagulationsänderung nur auf einen dieser Faktoren zurückzuführen. Dies veranlaßte uns, die am Menschen gewonnenen Ergebnisse durch in vitro-Untersuchungen zu ergänzen, wo sämtliche Regulationsvorgänge des Organismus fortfallen.

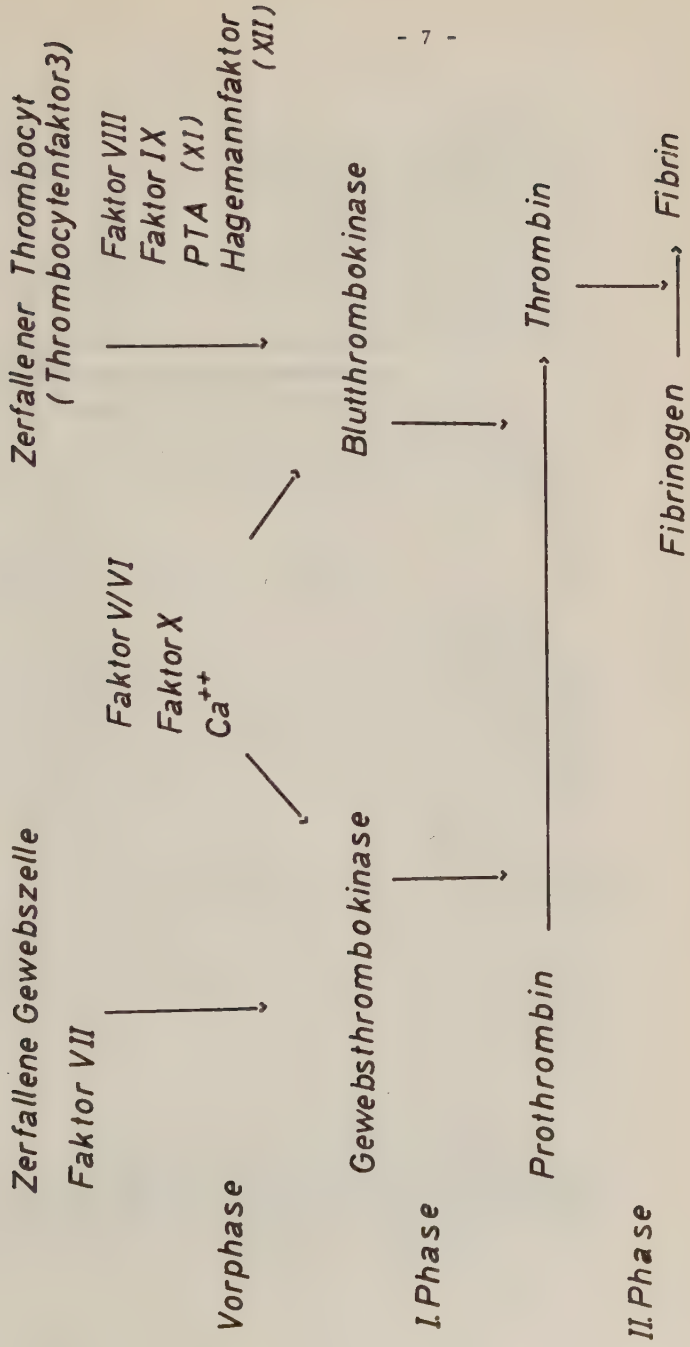
Kommt es in vitro mit einem bestimmten Plasmaexpander zu Veränderungen, die sich immer wieder konzentrationsabhängig reproduzieren lassen, so ist mit großer Wahrscheinlichkeit eine direkte Einwirkung dieser Infusionslösung auf das Gerinnungssystem anzunehmen. Um einen Bezugswert für die Lösungen zu erhalten und gleichzeitig den reinen Verdünnungseffekt darzustellen, werden alle Versuche auch mit physiologischer Kochsalzlösung durchgeführt.

Eine Übersicht des physiologischen Vorganges der Blutgerinnung gibt ein Gerinnungsschema nach EGLI (21). Die klassische Gerinnungslehre nach MORAWITZ ist das Grundgerüst für die gerinnungsphysiologische Forschung geblieben. Die eigentliche Gerinnung des Blutes besteht in der Umwandlung des gelösten Fibrinogens in das ungelöste Fibrin unter dem Einfluß des Gerinnungsfermentes Thrombin. Dieses befindet sich im Plasma als inaktives Prothrombin und wird durch eine Blut- und eine Gewebsthrombokinasen zu Thrombin aktiviert, die beide erst im Ablauf des Gerinnungsvorganges gebildet werden. Während die Bildung von Gewebsthrombokinasen, dem Extrinsic System, nur wenige Sekunden beansprucht, benötigt die Entstehung einer vollaktiven Blutthrombokinasen, dem Intrinsic System, mehrere Minuten. Beide Thrombokinasen brauchen ein Lipoprotein, das für die Blutthrombokinasen als Thrombozytenfaktor 3 in den Blutplättchen enthalten ist und für die Gewebsthrombokinasen im Gewebssaft. Außerdem benötigen

beide gemeinsam Calcium, Faktor V und X, während Faktor VIII und IX als spezifische Blutthrombokinasefaktoren anzusehen sind und Faktor VII nur für die Gewebsthrombokinasewichtig ist. Die Thrombokinasebildung wird als Vorphase bezeichnet, die Bildung von Thrombin als I., die von Fibrin als II. Gerinnungsphase.

In unserer Arbeit dient für die Bestimmung der Gesamtgerinnungszeit die Rekalzifizierungszeit nach HOWELL, für die Vorphase der Plasmathrombokinasetest nach BIGGS, DOUGLAS, MAC-FARLANE, für die I. Phase die Thromboplastinzeit nach QUICK, für die II. Phase die Plasmathrombingerinnungszeit, außerdem werden Faktor II, V, VII, VIII und IX bestimmt.

Gerinnungsschema (nach Egli)



2) HAUPTTEIL:

2.1) Praktische Durchführung

2.11) Untersuchungsmaterial

Es wurden folgende Infusionslösungen verwandt:

2.111) Haemacel,

ein Polymerisat aus einer thermisch gespaltenen Gelatine, die über Harnstoffbrücken wieder vernetzt wird.

Zusammensetzung:

Polymerisat aus abgebauter Gelatine:	3,5	g
NaCl	0,85	g
KCl	0,038	g
CaCl ₂	0,07	g
Aqua bidest. (pyrogenfrei) ad	100,0	g
Elektrolyte	mval/l	
Na ⁺	145	
K ⁺	5,1	
Ca ⁺⁺	12,5	
Cl ⁻	162,6	
Mittleres Mol.-Gew.	35 000	
Halbwertszeit (10)	5 Std.	

Haemacel zeigt nach KILIAN (44) keine Speicherschäden und auch keine sonstigen Nebenerscheinungen. Es wirkt nicht toxisch, nicht als Antigen (8, 10, 56, 71). Störungen der Nierenfunktion (54, 56) und Rückwirkungen auf den Elektrolythaushalt (23) wurden bisher nicht festgestellt.

2.112) Macrodex, 6 %ige Dextranlösung

Dextran ist ein Polysaccharid, das beim Wachstum des Bacteriums leuconostoc mesenteroides fermentativ aus Saccharose gebildet wird. Dextran ist aus Glucoseeinheiten

aufgebaut, wobei die 1-6-Glucosidbindungen überwiegen, aber auch 1-3 und 1-4-Glucosidbindungen kommen vor (69).

Zusammensetzung:

Dextran	6,0 g
NaCl	0,9 g
Aqua bidest. ad	100,0 ml
Elektrolyte	mval/l
Na ⁺	140
K ⁺	10
Ca ⁺⁺	5
Mg ⁺⁺	3
Cl ⁻	103
Mittleres Mol.-Gew.	69 000
Halbwertszeit	6 Std.

Eine Speicherung des Dextran im Organismus konnte nicht beobachtet werden (49). 30 % werden durch die Niere ausgeschieden und weitere 30 % über den Magen-Darm-Trakt (67). Nach LINDNER (49) kann auch die Lunge als Ausscheidungsorgan für Dextran gelten. Der nicht ausgeschiedene Teil wird im Organismus abgebaut (67).

2.113) Rheomacrodex, 10 %ige Lösung von niedermolekularem Dextran

Zusammensetzung:

Dextran	10,0 g
NaCl	0,9 g
Aqua bidest. ad	100,0 ml
Mittleres Mol.-Gew.	36 000
Halbwertszeit	1 1/2 - 2 Std.

Rheomacrodex ist ein biologischer Plasmaexpander mit spezifischer Wirkung auf die Kapillardurchblutung (29, 55). Sein Expandereffekt ist kurz, aber intensiv (26).

2.114) Macrodex, 10 %ige makromolekulare Polydextrose, salzfreie hypertonische Infusionslösung.

Spez. Indikationen:

Hirnoedem

Nephrosen

Praeeklampsien und Eklampsien

2.115) Sterofundin SKL

Zusammensetzung:

Glukose	46 g/l
Lävulose	46 g/l
Elektrolyte	mval/l
Na ⁺	19,3
Cl ⁻	19,3

2.116) Periston, Polymerisationsprodukt des Polyvinylpyrrolidons

Zusammensetzung:

4 %ige Lösung von Polyvinylpyrrolidon

Elektrolyte	mval/l
Na ⁺	122,98
K ⁺	5,64
Ca ⁺⁺	9,0
Cl ⁻	134,74
Mg ⁺⁺	0,11
HCO ₃ ⁻	2,98

Organschädigungen durch Periston sind nicht erwiesen (75). Periston wird bis 95 % durch die Niere ausgeschieden (34). Speicherungserscheinungen treten erst nach einem Vielfachen der therapeutischen Dosis auf (75, 76). Periston ist weder ein Allergen noch Antigen (75). Es scheint in seinem Bindungsvermögen nicht nur für Wasser, sondern auch für andere zahlreiche Stoffe dem Serumeiweiß zu gleichen (6).

2.117) NaCl, 0,9 %ig.

2.12) Versuchsanordnung:

Zu je 5 ml Citratblut (9 Teile Blut/1 Teil 3,8 %ige Natriumcitratlösung) werden 0,5 ml, 1,0 ml, 1,5 ml und 2,0 ml der Infusionslösungen zugesetzt. Zur Gewinnung des Plasmas wird das Blut bei 3000 Umdrehungen 15 Minuten zentrifugiert und bis zur Verarbeitung in silikonisierten Glasröhrchen bei -20 Grad eingefroren. Das Serum - benötigt für den Biggs-Test - wird durch Zentrifugieren von nativem Venenblut gewonnen, nachdem dieses für zwei Stunden in einem Wasserbad von 37 Grad gestanden hat. Es wird mit den Infusionslösungen in den gleichen Konzentrationen wie das Blut angesetzt und behandelt. Das Blut stammt von gesunden Blutspendern.

2.13) Untersuchungsmethoden:

2.131) Thromboplastinzeit nach QUICK (70):

Außer Calciumionen wird dem Plasma bei der Rekalzifizierung eine optimale Menge Gewebsthrombokinase zugesetzt. Mit der Einphasengerinnungszeit-Bestimmung wird ein Summationseffekt erfaßt, an dem Prothrombin, Faktor V/VI, Faktor VII, Faktor X sowie Antithrombine und Fibrinogen beteiligt sind, also hauptsächlich Faktoren der I. Gerinnungsphase.

Technik:

Reagenzien:

Gewebsthrombokinase
m/40 CaCl_2 -Lösung

Ausführung:

Zu einem in einem Wasserbad von 37° stehenden Röhrchen mit 0,1 ml Citratplasma werden mit einer Tuberkulinspritze 0,1 ml Thrombokinase und 0,1 ml CaCl_2 -Lösung zugesetzt. Gleichzeitig wird eine Stoppuhr in Gang gebracht und beim Auftreten des ersten Fibrinfadens gestoppt.

Auswertung:

Die in Sekunden ermittelten Gerinnungszeiten werden in Prozenten der Gerinnungszeiten von Normalplasmaverdünnungen auf einer Eichkurve mit einem doppelt logarithmischen Koordinatensystem abgelesen.

2.132) Plasma-Thrombin-Gerinnungszeit (70):

Die Plasma-Thrombin-Gerinnungszeit wird beeinflusst von Antithrombin II, Antithrombin III, Antithrombin VI und an dem Gehalt des Plasmas an Fibrinogen.

Technik:

Reagenzien:

Test-Thrombin-Behringwerke

Der Inhalt einer Ampulle mit Test-Thrombin wird in 1 ml Aqua dest. gelöst und als Stammlösung in Eiswasser aufbewahrt.

Ausführung:

Ein Teil der Stammlösung wird im Verhältnis 1 : 10 mit Aqua dest. verdünnt.

In einem in einem Wasserbad von 37° stehenden Röhrchen werden 0,1 ml Citratplasma und 0,1 ml Aqua dest. für 20 - 30 sec. vorgewärmt und dann 0,1 ml Thrombinverdünnung hinzugefügt und die Gerinnungszeit gestoppt.

2.133) Plasma-Rekalzifizierungszeit (70):

Citratplasma, bei dem die Calciumionen gebunden sind, wird durch Zugabe von Calciumionen zur Gerinnung gebracht. Die Zeit von der Calciumzugabe bis zum Eintritt der Gerinnung wird als Rekalzifizierungszeit bezeichnet. Sie ist abhängig von den Faktoren VIII, IX, X, Plättchenfaktor 3 oder von Antithrombokinase und Heparin.

Ausführung:

Zu einem in einem Wasserbad von 37° stehenden Röhrchen werden zu 0,1 ml Citratplasma 0,1 ml dest. Wasser hinzugesetzt und nach 30 sec. mit 0,1 ml CaCl_2 -Lösung versetzt. Gleichzeitig wird eine Stoppuhr in Gang gesetzt und beim Auftreten des ersten Fibrinfadens gestoppt.

2.134) Plasma-Thrombokinase-Bildungstest (70):

Das Prinzip des Testes beruht auf einer Zweiphasenmethode, wobei sich in einer ersten Phase die Plasmathrombokinase unter Beteiligung von Faktor V, VIII, IX und X bildet, deren Aktivität in der zweiten Phase an Substratplasma bestimmt wird.

Technik:

Reagenzien:

Aluminiumhydroxyd-adsorbiertes Citratplasma
(Verdünnung 1 : 5 mit 0,9 %iger NaCl)
enthält Faktor V, VIII, kein Prothrombin
Serum, enthält Faktor VII, IX, X
(Verdünnung 1 : 10 mit 0,9 %iger NaCl)
Thrombozytensuspension
Substratplasma
Diäthylbarbitursäurepuffer ph = 6,7
 CaCl_2 -Lösung

Ausführung:

In ein im Wasserbad von 37° stehendes Röhrchen werden je 0,3 ml Aluminiumhydroxyd-adsorbiertes Citratplasma, 0,3 ml Serum, 0,3 ml Thrombozytensuspension zusammen gegeben, nach kurzem Umschütteln 0,3 ml m/40 CaCl_2 -Lösung hinzugefügt und eine Stoppuhr in Gang gesetzt. In Abständen von je 1 Minute werden 0,1 ml dieses Ansatzes in jeweils ein weiteres Röhrchen mit 0,1 ml Substratplasma und 0,1 ml Veronalpuffer hinzugegeben und gleichzeitig die Gerinnungszeit gestoppt.

Die Bestimmung von Faktor VIII allein erfolgt bei Verwendung von Normalserum (Verdünnung 1 : 10) und Patientenplasma, die von Faktor IX durch Gebrauch von Normalplasma und Patientenserum, während beim Ansatz von Patientenplasma und Patientenserum Faktor VIII und IX gemeinsam bestimmt werden (Biggstest).

(Patientenplasma bzw. -Serum steht hier für den Ansatz mit den Infusionslösungen).

- 2.135) Einphasenverfahren zur spezifischen Bestimmung von
Prothrombin (Faktor II)
Pro/Accelerin (Faktor V/VI)
Convertin (Faktor VII) (70)

Prothrombin:

Prothrombin kann spezifisch bestimmt werden, wenn zu dem zu untersuchenden Plasma ein Substrat gegeben wird, das alle Gerinnungsfaktoren außer Prothrombin im Überschuß enthält.

Technik:

Reagenzien:

Prothrombin-Reagenz-Behringwerke (enthält Faktor V, VII, X, Fibrinogen und Thrombo-kinase)

m/40 CaCl_2 -Lösung

Diäthylbarbitursäurepuffer ph = 7,6

Ausführung:

Das zu untersuchende Citratplasma wird mit Diäthylbarbitursäurepuffer 1 : 20 verdünnt. In ein im Wasserbad bei 37° stehendes Röhrchen werden 2 ml dieser Plasmaverdünnung und 2 ml Prothrombinreagenz pipettiert und nach 20 - 30 sec. 0,1 ml CaCl_2 -Lösung hinzugefügt, sogleich wird die Zeit bis zur Gerinnung gestoppt.

Auswertung:

Die erhaltene Gerinnungszeit ist proportional dem Prothrombingehalt des zu untersuchenden Plasmas.

Pro/Accelerin (Faktor V/VI):

Wie Prothrombin kann auch Faktor V spezifisch bestimmt werden, wobei ein Reagenz verwandt wird, das außer Faktor V die Faktoren II, VII, X, Fibrinogen und Thrombokinasen enthält.

Die Ausführung der Reaktion erfolgt wie bei der Prothrombinbestimmung. Auch hier ist die erhaltene Gerinnungszeit proportional dem Gehalt an Faktor V des zu untersuchenden Plasmas.

Convertin (Faktor VII):

Wie bei der Prothrombin- und Accelerinbestimmung wird auch der Faktor VII mit Hilfe eines Substrates spezifisch bestimmt, das außer Faktor VII die Faktoren II, V, X, Fibrinogen und Thrombokinasen enthält.

Die Ausführung der Reaktion und die Auswertung sind die gleichen wie bei der Prothrombin- bzw. Accelerinbestimmung.

2.2) Ergebnisse:

2.21) Statistik:

Die statistische Ausrechnung erfolgte mit den in Sekunden gemessenen Werten. Nur beim Quick wurde mit Prozenten, die auf einer Eichkurve abgelesen wurden, gerechnet. Als Ausgangswert diente die ermittelte Gerinnungszeit des Normalplasmas. Die statistische Berechnung wurde also mit den Absolutwerten durchgeführt.

Es wurde nach folgender Formel gerechnet:

$$Q = \frac{\alpha_1 - \alpha_2}{\sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_1} + \frac{\sigma_2^2}{n_2}}}$$

Q = Signifikanz
 α_1 = Mittel der Ausgangswerte
 α_2 = Mittel der Plasmawerte mit einer bestimmten Menge Infusionslösung
 σ = Streuung
n = Zahl der Einzelmessungen
p = Irrtumswahrscheinlichkeit

Die entsprechenden p-Werte wurden aus der Geigy-Tabelle entnommen (25).

Die statistischen Ergebnisse wurden zunächst nach Untersuchungsmethoden in Tabellen zusammengestellt.

2.211) Thromboplastinzeit (Quick)

Infusionslösung	zu 5 ml Blut zu- ges. Menge in ml	Gerinnungszeit in %	p (bezogen auf ausg. Wert)
NaCl	0,0	100	
	1,0	80	0,001
	2,0	58	0,001
Macrodex 6 %	0,0	102	
	1,0	90	0,1
	2,0	68	0,001
Macrodex 10 %	0,0	96	
	1,0	84	0,005
	2,0	64	0,001
Rheomacrodex	0,0	98	
	1,0	80	0,005
	2,0	66	0,001
Periston	0,0	94	
	1,0	80	0,005
	2,0	66	0,001
Haemacel	0,0	100	
	2,0	88	0,35
Sterofundin	0,0	94	
	1,0	74	0,2
	2,0	55	0,005

2.212) Rekalzifizierungszeit

Infusionslösungen	zu 5 ml Blut zu- ges. Menge in ml	Gerinnungszeit in sec.	p (bezogen auf A.W.)
NaCl	0,0	60,0	
	1,0	70,8	0,2
	2,0	88,2	0,001
Macrodex 6 %	0,0	58,4	
	1,0	66,2	0,3
	2,0	75,3	0,01
Macrodex 10 %	0,0	62,5	
	1,0	70,0	0,1
	2,0	77,0	0,05
Rheomacrodex	0,0	66,7	
	2,0	68,8	
	2,0	75,0	0,4
Periston	0,0	62,5	
	1,0	72,2	0,005
	2,0	79,0	0,001
Haemaccel	0,0	81,1	
	2,0	67,1	0,02
Sterofundin	0,0	78,2	
	1,0	88,5	0,2
	2,0	97,0	0,005

2.213) Thrombinzeit

Infusionslösung	zu 5 ml Blut zu- ges. Menge in ml	Gerinnungszeit in sec.	p (bez. auf A.W.)
NaCl	0,0	17,5	
	1,0	19,6	0,05
	2,0	20,7	0,001
Macrodex 6 %	0,0	17,7	
	1,0	14,5	0,001
	2,0	13,1	0,001
Macrodex 10 %	0,0	17,5	
	1,0	12,5	0,001
	2,0	14,0	0,001
Rheomacrodex	0,0	18,4	
	1,0	14,4	0,001
	2,0	13,8	0,001
Periston	0,0	16,6	
	1,0	18,0	0,02
	2,0	19,1	0,001
Haemaccel	0,0	18,8	
	1,0	16,6	0,05
	2,0	16,4	0,005
Sterofundin	0,0	17,9	
	1,0	18,8	0,05
	2,0	20,5	0,005

2.214) Biggstest

Infusionslösung	zu 5 ml Blut zu- ges. Menge in ml	Gerinnungszeit in sec.	p (bez. auf A.W.)
NaCl	0,0	12,7	
	1,0	24,2	0,001
	2,0	26,3	0,001
Macrodex 6 %	0,0	12,7	
	1,0	14,3	0,005
	2,0	17,7	0,001
Macrodex 10 %	0,0	12,4	
	1,0	14,0	0,001
	2,0	13,4	0,005
Rheomacrodex	0,0	12,8	
	1,0	14,3	0,005
	2,0	15,7	0,001
Haemaccel	0,0	12,3	
	1,0	13,3	0,01
	2,0	14,0	0,001
Periston	0,0	13,0	
	1,0	14,7	0,01
	2,0	24,8	0,001
Sterofundin	0,0	12,4	
	1,0	15,8	0,001
	2,0	20,3	0,001

2.215) Faktor II

Infusionslösung	zu 5 ml Blut zu- ges. Menge in ml	Gerinnungszeit in sec.	p (bez. auf A.W.)
NaCl	0,0	35,0	
	1,0	36,1	0,9
	2,0	39,1	0,002
Macrodex 6 %	0,0	34,8	
	1,0	35,5	0,3
	2,0	37,6	0,005
Macrodex 10 %	0,0	34,2	
	1,0	35,6	0,025
	2,0	36,7	0,001
Rheomacrodex	0,0	32,1	
	1,0	34,1	0,005
	2,0	35,8	0,001
Periston	0,0	35,0	
	1,0	37,5	0,05
	2,0	39,4	0,001
Haemaccel	0,0	35,4	
	1,0	34,2	0,2
	2,0	35,4	0,2
Sterofundin	0,0	33,0	
	1,0	35,0	0,05
	2,0	36,4	0,01

2.216) Faktor V

Infusionslösung	zu 5 ml Blut zu- ges. Menge in ml	Gerinnungszeit in sec.	p (bez. auf A.W.)
NaCl	0,0	33,5	
	1,0	34,7	0,1
	2,0	36,2	0,005
Macrodex 6 %	0,0	34,0	
	1,0	34,4	0,6
	2,0	35,0	0,2
Macrodex 10 %	0,0	34,2	
	1,0	35,5	
	2,0	35,5	0,025
Rheomacrodex	0,0	34,0	
	1,0	35,6	0,1
	2,0	36,3	0,02
Periston	0,0	35,0	
	1,0	36,7	0,1
	2,0	38,5	0,005
Haemaccel	0,0	34,7	
	1,0	33,4	0,6
	2,0	35,3	0,3
Sterofundin	0,0	34,0	
	1,0	36,1	0,025
	2,0	37,7	0,001

2.217) Faktor VII

Infusionslösung	zu 5 ml Blut zu- ges. Menge in ml	Gerinnungszeit in sec.	p (bez. auf A.W.)
NaCl	0,0	35,1	
	1,0	36,3	0,1
	2,0	38,2	0,01
Macrodex 6 %	0,0	36,0	
	1,0	37,0	0,3
	2,0	38,0	0,025
Macrodex 10 %	0,0	34,3	
	1,0	36,5	0,001
	2,0	37,0	0,001
Rheomacrodex	0,0	33,0	
	1,0	34,1	0,6
	2,0	35,7	0,005
Periston	0,0	34,7	
	1,0	35,8	0,05
	2,0	37,7	0,001
Haemacel	0,0	34,0	
	1,0	33,4	0,4
	2,0	35,8	0,005
Sterofundin	0,0	34,0	
	1,0	36,1	0,025
	2,0	37,6	0,001

2.218) Faktor VIII

Infusionslösung	zu 5 ml Blut zu- ges. Menge in ml	Gerinnungszeit in sec.	p (bez. auf A.W.)
NaCl	0,0	12,3	
	1,0	14,6	0,001
	2,0	14,9	0,001
Macrodex 6 %	0,0	12,0	
	1,0	13,2	0,01
	2,0	13,7	0,001
Macrodex 10 %	0,0	11,8	
	1,0	12,7	0,05
	2,0	13,9	0,005
Rheomacrodex	0,0	12,2	
	1,0	13,0	0,02
	2,0	13,3	0,02
Haemaccel	0,0	11,8	
	1,0	13,3	0,001
	2,0	13,4	0,001
Periston	0,0	11,6	
	1,0	12,5	0,2
	2,0	14,3	0,005
Sterofundin	0,0	12,0	
	1,0	13,2	0,001
	2,0	14,2	0,001

2.219) Faktor IX

Infusionslösung	zu 5 ml Blut zu- ges. Menge in ml	Gerinnungszeit in sec.	p (Bez. auf A.W.)
NaCl	0,0	12,7	
	1,0	14,6	0,001
	2,0	17,8	0,001
Macrodex 6 %	0,0	12,7	
	1,0	13,8	0,01
	2,0	14,3	0,001
Macrodex 10 %	0,0	12,4	
	1,0	13,7	0,005
	2,0	13,5	0,025
Rheomacrodex	0,0	12,8	
	1,0	14,3	0,005
	2,0	16,4	0,001
Haemaccel	0,0	12,3	
	1,0	13,7	0,001
	2,0	15,9	0,001
Periston	0,0	13,0	
	1,0	14,6	0,025
	2,0	17,4	0,001
Sterofundin	0,0	12,4	
	1,0	14,5	0,001
	2,0	15,0	0,001

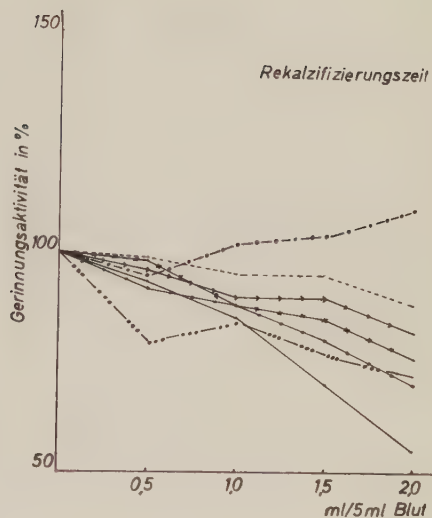
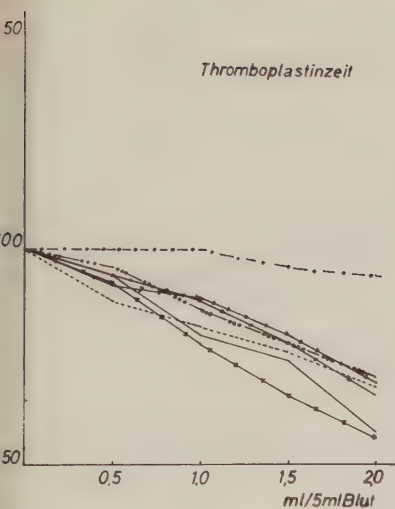
2.22) Graphische Darstellung:

Es folgt die graphische Darstellung, zunächst nach Untersuchungsmethoden. Um eine bessere Übersicht zu geben, wurden die Ausgangswerte gleich 100 % angenommen und alle übrigen Meßwerte darauf bezogen und so die Änderung des Gerinnungspotentials prozentual dargestellt.

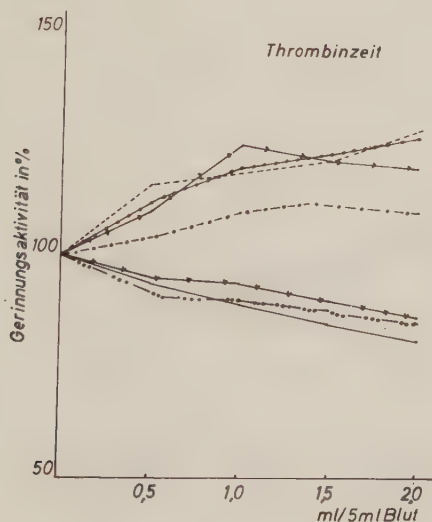
Auf der Abzisse wurden die zu 5 ml Blut zugesetzten Mengen der Infusionslösungen gezeichnet, auf der Ordinate die Gerinnungsaktivität in Prozenten der Ausgangswerte.

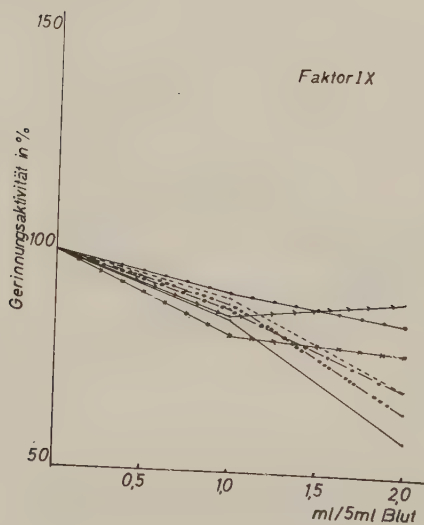
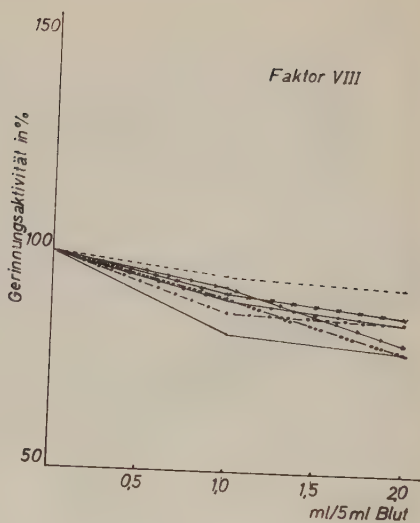
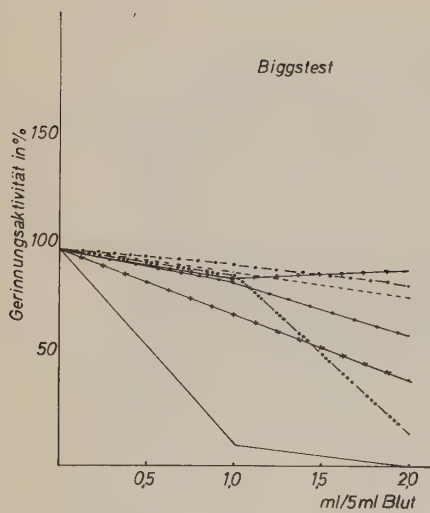
Eine Zunahme über 100 % bedeutet eine Erhöhung der Gerinnungsaktivität, eine Abnahme unter 100 % eine Verringerung.

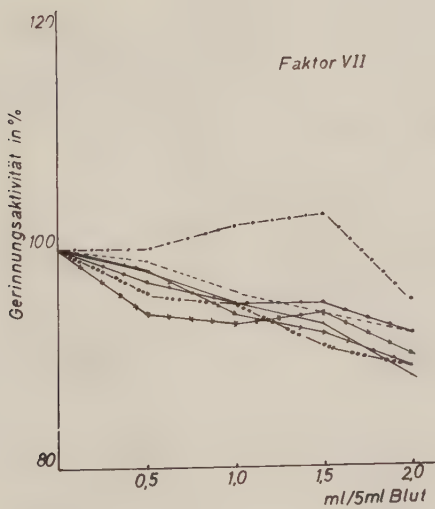
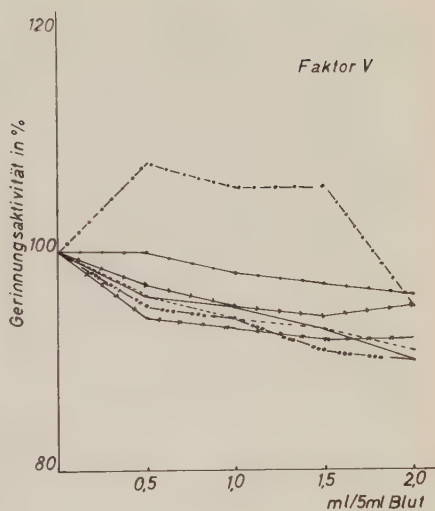
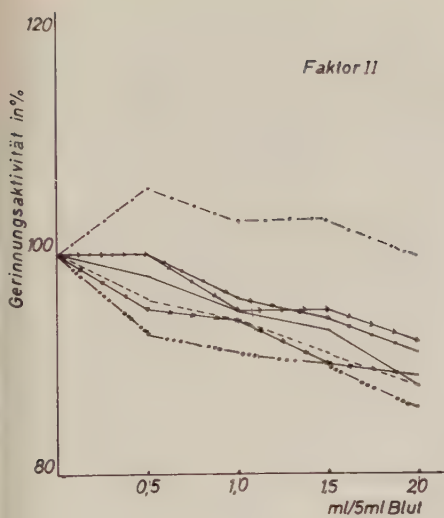
(Die Symbole für die verschiedenen Lösungen wurden jedesmal beibehalten).



- NaCl
- Rheomacrodex
- Macrodex 6%
- Macrodex 10%
- Sterofundin
- Periston
- Haemaccel





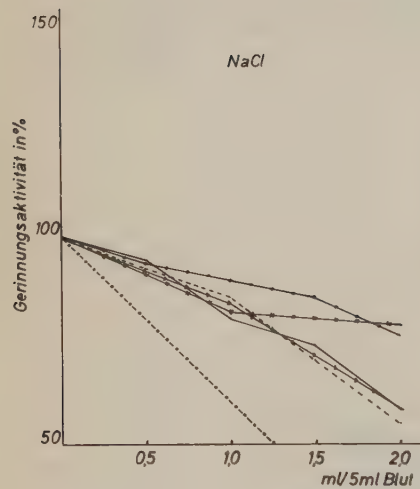


2.23) Einzelauswertung:

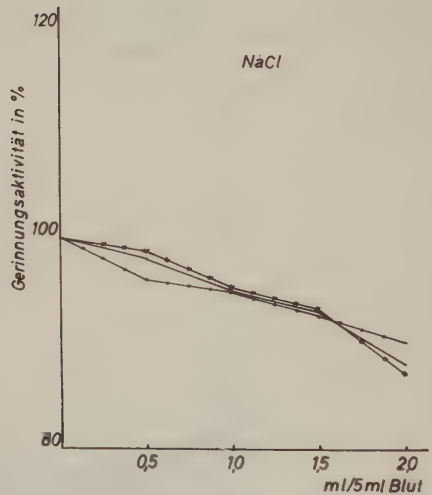
Es folgt nun eine kurze Besprechung der Meßergebnisse von den einzelnen Infusionslösungen und eine graphische Darstellung, in der dieses Mal die verschiedenen Untersuchungsmethoden von jeweils einer Lösung aufgezeichnet wurden.

Auf der Ordinate wurde wiederum die Gerinnungsaktivität und auf der Abszisse die zugesetzte Menge angegeben.

2.231) NaCl



— Quick
— Thrombin
--- Rekalfiz.
--- Bigg test
— Faktor VIII
— Faktor IX



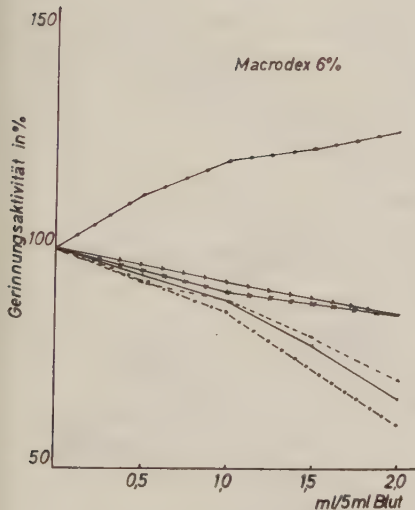
— Faktor II
— Faktor V
— Faktor VII

Bei allen ausgeführten Bestimmungen kam es zu einer Abnahme der Gerinnungsaktivität. Die Rekalkifizierungszeit nahm vom Ausgangswert, der gleich 100 % gesetzt wurde, bei Zugabe von 1,0 ml NaCl schon um 15 % ab und fiel bei Zugabe von 2,0 ml um 45 % ab.

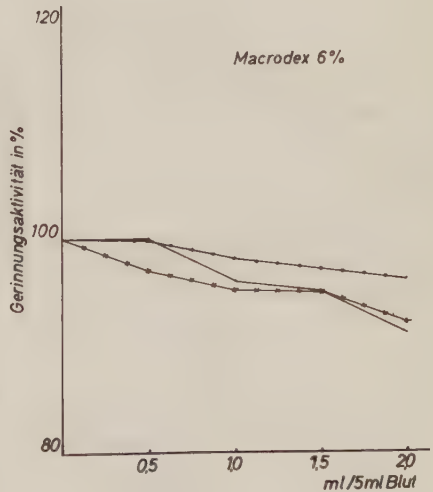
Die Thrombinzeit nahm insgesamt nur um 20 % ab, der Quick dagegen um 42 %. Für diesen starken Abfall waren wahrscheinlich die Einzelfaktoren II, V und VII verantwortlich, die ihre Aktivität um etwa 10 - 13 % verringerten. Ebenso ist die starke Verminderung der Rekalkifizierungszeit als Summationseffekt zu erklären, wie auch die für den Biggstest. Dieser war schon bei 1,0 ml NaCl auf 60 % abgefallen und fiel bis 2,0 ml sogar auf 0,0 %. Hieran war Faktor IX mit einer 42 %igen Aktivitätsabnahme stärker beteiligt als Faktor VIII, der seine nur um 20 % vermindert.

Diese allgemeine Abnahme der Gerinnungsaktivität bei NaCl ist wohl als reiner Verdünnungseffekt anzusehen.

2.232) Macrodex, 6 %ige Lösung



— Quick
 —•— Thrombin
 - - - Rekalfiz
 - - - Biggstest
 —•— Faktor VIII
 —•— Faktor IX

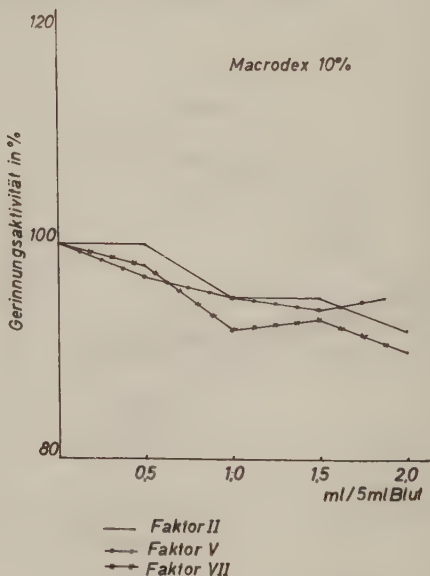
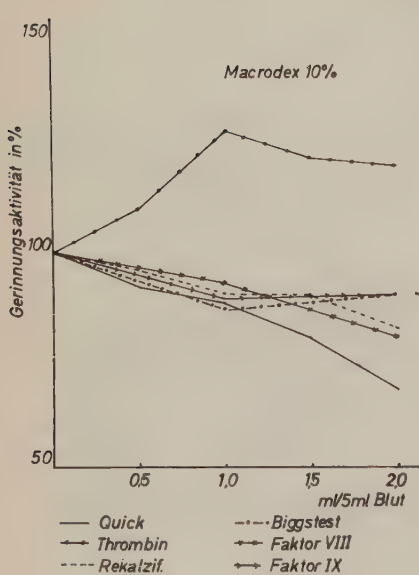


— Faktor II
 —•— Faktor V
 —•— Faktor VII

Bei der Rekalkifizierungszeit, Quickzeit und dem Biggstest bewirkte das 6 %ige Macrodex eine kontinuierliche Verminderung der Gerinnungsaktivität. Im Koordinatensystem aufgezeichnet, verlaufen diese drei Gruppenteste nahezu parallel, wobei der Biggstest die stärkste Abnahme von 40 % aufweist, der Quick um 35 % und die Rekalkifizierungszeit um 30 % abnehmen. Im Vergleich zu NaCl bedeutet dies, daß der Quick nur um 7 % und die Rekalkifizierungszeit nur um 15 % höher bleiben.

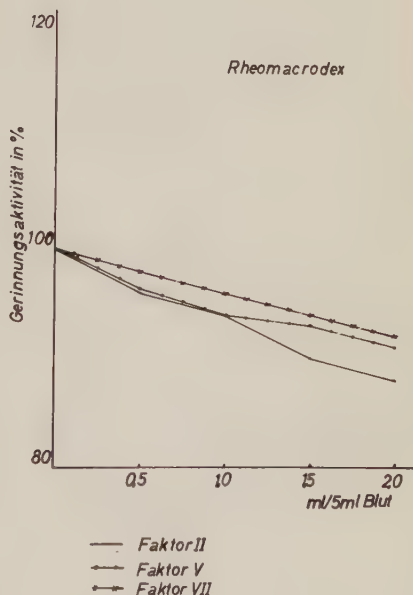
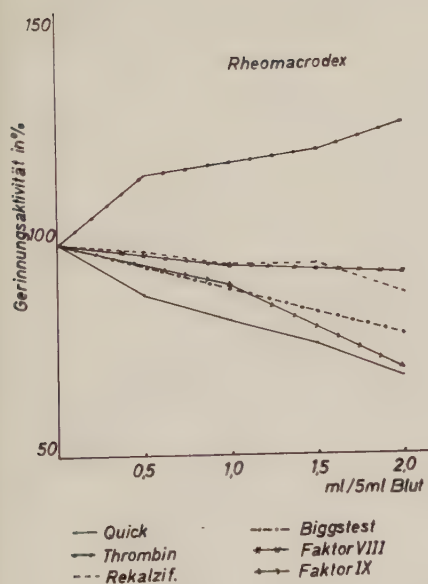
Während wir bei der Vorphase und der I. Gerinnungsphase eine Verlängerung der Gerinnungszeit feststellten, fanden wir in der II. Phase eine Aktivitätszunahme, die mit 28 % bei 2,0 ml Macrodexzugabe statistisch signifikant war. Hier sehen wir also, daß die Plasmaexpander bei den Untersuchungen in vitro nicht nur im Sinne einer Verdünnung wirken.

2.233) Macrodex, 10 %ige Lösung



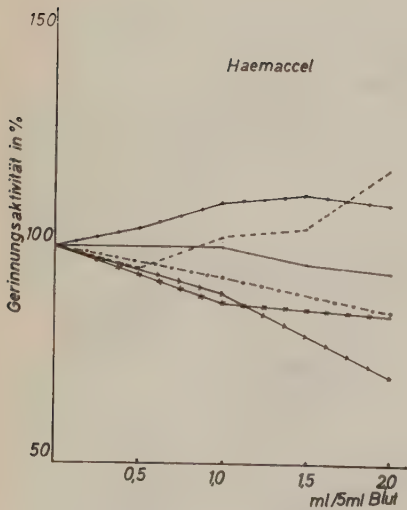
Die 10 %ige Dextranlösung verhält sich in Tendenz und Auswirkung ähnlich der 6 %igen Lösung. Bei der Thrombinzeit, die auch hier verkürzt ist und beim Quick sind die Abweichungen nur sehr gering. Sie betragen beim Quick nur 2 %. In der Rekalkifizierungszeit ist der Unterschied am größten. Vielleicht ist die größere Aktivitätsabnahme des 6 %igen Dextran Ausdruck der stärkeren Verdünnung dieser Lösung, die dann in der Bestimmung der Gesamtgerinnungszeit besonders hervortritt.

2.234) Rheomacrodex

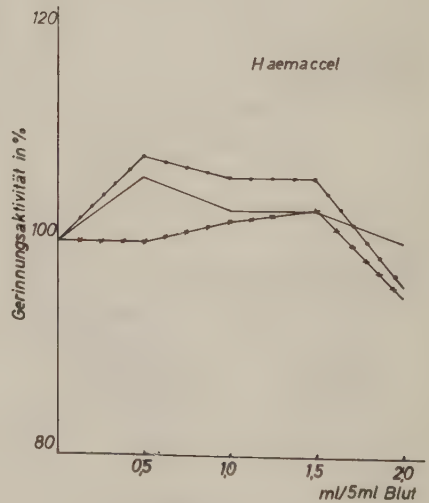


Das niedermolekulare Rheomacrodex zeigte im Vergleich zu dem makromolekularen Dextran in 10 %iger Lösung keine wesentlichen Abweichungen. Wie beim 10 %igen Dextran nahm auch beim Rheomacrodex, das ja ebenfalls eine 10 %ige Lösung ist, die Gesamtgerinnungszeit nur um 12 % ab. So kann man auch - von hier aus gesehen - auf eine stärkere Verdünnung des 6 %igen Macrodex schließen. In der II. Phase kam es auch beim Rheomacrodex zu einer Aktivitätssteigerung, die der der makromolekularen Dextranlösungen gleicht. Bei unseren in vitro durchgeführten Versuchen konnten wir keine vom Molekulargewicht abhängigen Veränderungen feststellen. Wir führen den in der Rekalzifizierungszeit auftretenden Unterschied von 6 %igem Macrodex zu den beiden 10 %igen Lösungen auf die verschiedene Dextrankonzentration der Lösungen zurück.

2.235) Haemacel



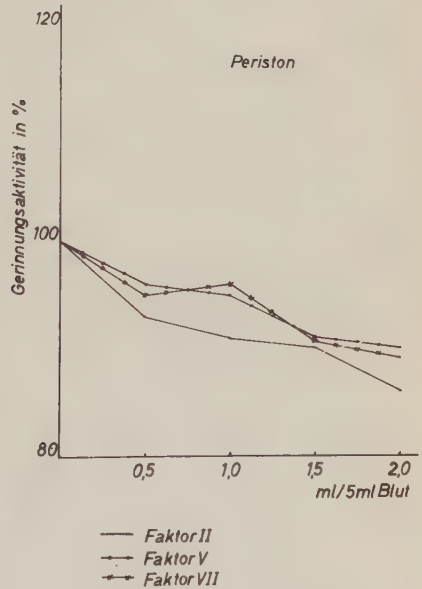
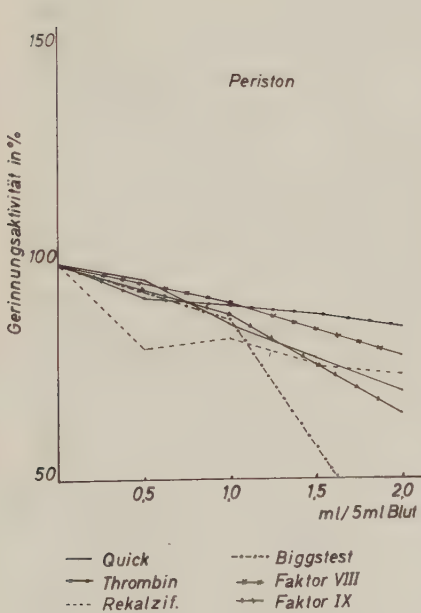
— Quick
— Thrombin
--- Rekalfiz.
— Biggstest
— Faktor VIII
— Faktor IX



— Faktor II
— Faktor V
— Faktor VII

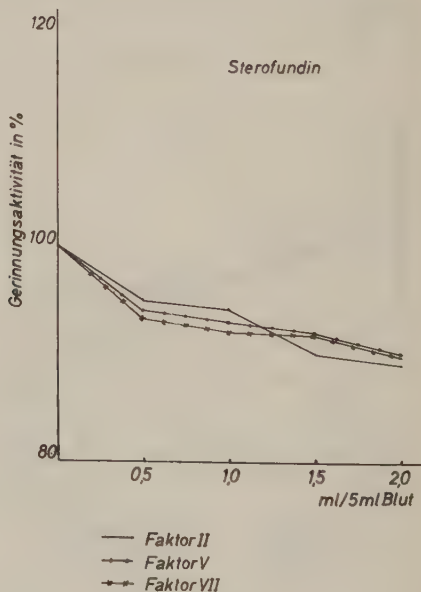
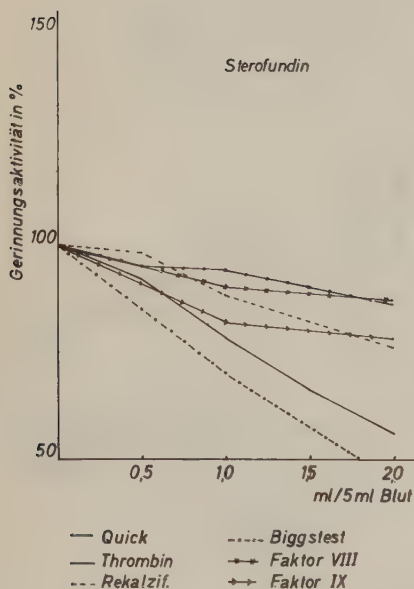
Als einzige Infusionslösung bewirkte Haemaccel in der Gesamtgerinnungszeit eine Aktivitätssteigerung um 10 %. Die Thromboplastinzeit blieb zunächst ganz unverändert, erst bei Zugabe von 2,0 ml war sie um 5 % verlängert. Der Biggstest verringerte sich um 8 %, die Thrombinzeit wurde verkürzt. Bei 1,5 ml Haemaccel hatte hier die Aktivitätssteigerung um 12 % zugenommen, auch bei weiterer Zugabe stieg diese nicht mehr an. Der Einfluß von Haemaccel auf die Gerinnung blieb sehr gering.

2.236) Periston



Bei allen ausgeführten Versuchen bewirkt Periston eine Abnahme der Gerinnungsaktivität. In der Thrombinzeit führt Periston zu annähernd den gleichen Werten wie NaCl, und auch im Biggstest fällt Periston neben NaCl am stärksten ab. Der Quick unterscheidet sich um 12 %, Faktor V und VII liegen bei Zugabe von 2,0 ml bei dem entsprechenden Wert von NaCl, Faktor II liegt sogar um 5 % niedriger. Wir vermuten, daß es sich hier wie bei NaCl um einen Verdünnungseffekt handelt.

2.237) Sterofundin SKL



Auch Sterofundin führte bei allen Untersuchungsmethoden zu einer Aktivitätsverminderung. Die Gesamtgerinnungsaktivität nahm bei Sterofundin um 24 % ab, bei der Thromboplastinzeit lag sie um 2 % niedriger als bei NaCl. Wir sind der Ansicht, daß auch beim Sterofundin die Verlängerung der Gerinnungszeit als Verdünnungseffekt anzusehen ist.

2.3) Diskussion:

Die große Bedeutung, die den Plasmaexpandern in der Therapie zukommt, hat bereits zu verschiedenen Untersuchungen veranlaßt, um einen eventuellen Einfluß dieser Lösungen auf die Blutgerinnung festzustellen.

Schon 1951 fand LAUREL (48) beim *Macrodex* eine Verlängerung der Thromboplastinzeit, aber eine Verkürzung der Thrombinzeit in vivo und in vitro. Eine Verkürzung der Thrombinzeit stellte auch JACOBÆUS (42) fest, der dieses Ergebnis auf einen fibrinoplastischen Effekt des Dextran zurückführte; mit diesem Begriff wollte er beschleunigte Thrombin- bzw. Fibrinbildung ausdrücken. Ebenso beschrieben auch VIERECK und KOEHLER (74) eine Gerinnungsbeschleunigung in der II. Phase, und sie konnten zeigen, daß das Dextran den hemmenden Einfluß des Heparins auf die II. Phase abschwächt. Hier findet also der fibrinoplastische Effekt seine Erklärung. SEEGER (72) beschrieb 1955 eine Hemmung der Prothrombinaktivität durch Dextran und stellte eine Herabsetzung der Threonaktivität fest, wobei Fraktionen mit hohem Molekulargewicht (194 000) stärker wirksam sind als Fraktionen mit niederem (92 000). Ebenso zeigte auch JACOBÆUS (42), daß mit zunehmender Größe des Moleküls der Prothrombinverbrauch abnimmt. Weiterhin stellte er allgemein nach Dextraninfusionen eine Verminderung der Prothrombin-, Proaccelerin- und Proconvertinaktivität fest, die er auf eine Blutverdünnung zurückführte. Da auch unsere in vitro-Versuche die gleichen

Ergebnisse brachten, können wir diese ebenso für einen Verdünnungseffekt erklären.

CARBONE (12) spricht sogar von einem haemostyptischen Defekt nach Dextraninfusionen, weil er beobachtete, daß die Blutungszeit nach Infusionen bis 4500 ml 10 Minuten überschritt.

Eine haemostyptische Wirkung hingegen beschrieben VIERECK und KOEHLER (74) den kolloidalen Lösungen - Dextran und Periston - zu, allerdings bei lokaler Anwendung. So konnten auch HUMMEL und HALSE, die nach einer Klärung dieses haemostyptischen Effektes suchten, zeigen, daß zwar nach lokaler Verabreichung der Kolloide eine Verkürzung der Blutungszeit eintrat, daß sie aber eine Hemmung der Blutgerinnung, gemessen in der Rekalzifizierungszeit, bewirkten. Dies ließ sie vermuten, daß die Kolloide als Konglutinine die Thrombokinasen als Thrombaggglutinin verstärken und somit eine beschleunigte Bildung des Abscheidungspropfes bewirken, daß sie aber nicht über eine Beeinflussung des eigentlichen Gerinnungssystems blutstillend wirken (40, 41).

EUFINGER und EICHLER (22) fanden bei ihren Untersuchungen ebenfalls keine Gerinnungsbeschleunigung nach Dextraninfusionen. Sie infundierten innerhalb von einer Stunde 1000 ml MacroDEX und RheoMACRODEX und stellten bei beiden Lösungen ein Absinken des Quickwertes, des Fibrinogens und der Faktoren II, V, VII, VIII und IX fest. Zu der von RIEDEL (62) in vivo beobachteten Verkürzung der Vorphase dürfte es durch Kompensationsvorgänge des Organismus kommen, denn in vitro trat auch hier eine entgegengesetzte Veränderung auf.

Es war bisher immer noch umstritten, ob der Dextraneffekt auf eine Blutgerinnungshemmung oder auf eine Wirkung auf die Kapillaren zurückzuführen ist. Da wir bei unseren in vitro-Versuchen ebenfalls eine Abnahme der Gerinnungsakti-

vität beobachteten, sind wir zu der Annahme berechtigt, daß Dextran eine Hemmung der Blutgerinnung bewirkt. Neuerdings wurde eine Aktivierung des fibrinolytischen Systems nach Gabe von Rheomacrodex beobachtet, bei der die Euglobulinlysezeit deutlich verkürzt war (18). Es wird heute überhaupt den Dextranen eine antithrombotische Wirkung zuerkannt, bei der es sich um eine spezifische Wirkung der Dextrane handeln soll und nicht um einen kolloidosmotischen Effekt (18).

Nach H a e m a c c e l - Applikation konnten mehrere Autoren keine Störungen der Gerinnungszeit beobachten, allerdings machten sie keine näheren Angaben über ihre Untersuchungsmethoden (3, 7, 57, 63). HORATZ (38) betonte noch, daß der Haemostasemechanismus auch nach mehr als 1000 ml Zufuhr unbeeinflusst blieb. So konnte auch PANNACCIULLI (59) keine Veränderung der Gerinnungszeit nach LEE und WHITE feststellen, nur CAVAZZA (14) beschrieb eine hin und wieder bemerkte Veränderung der durchschnittlichen Prothrombinzeit. HAVERS (32) allerdings beobachtete keine Veränderung der Prothrombin- und Antthrombinzeit, er führte jedoch die Bestimmungen erst 24 und 72 Stunden nach Haemaccelinfusion durch, aber wahrscheinlich war inzwischen die Wirkung von Haemaccel, dessen Halbwertzeit bei 4 - 5 Stunden liegt, schon längst abgeklungen. Die Angaben von FROESCHLIN (24), daß Haemaccel keinen Einfluß auf die Gerinnung ausübe, sind nur vorsichtig zu verwerten. Er errechnete von unterschiedlichen Infusionsmengen, nämlich von 500 und 1000 ml, die gemeinsamen arithmetischen Mittelwerte. Es ist verständlich, daß die stärkere Wirkung der höheren Dosis durch die sich geringer auswirkende niedrigere Menge ausgeglichen wird. Eine wirkliche Veränderung kann auf diese Art der Auswertung nicht zum Ausdruck kommen.

Unsere in vitro-Ergebnisse stimmen mit den Angaben der meisten Autoren überein, die durch Haemaccel keine Beeinflussung des Gerinnungssystems bemerkten. Bei uns wurden der Quickwert wie auch die einzelnen Faktoren II, V und VII kaum verändert. Dementgegen stehen nun die Befunde von EUFINGER und EICHLER (22), die als einzige einen beachtenswerten Einfluß von Haemaccel auf die Gerinnung beschreiben. Sie infundierten - wie beim Macrodex und Rheomacrodex - 1000 ml in einer Stunde und beobachteten dann ein Absinken der Faktoren II, V, VII, VIII und IX und beim Quick eine Aktivitätsverminderung um 20 %. Da sie allerdings mit ihren Untersuchungen beim Haemaccel zu den gleichen Ergebnissen wie bei den Dextranlösungen kamen, sind diese wahrscheinlich weniger durch die Plasmaexpander selbst, sondern vielmehr durch Strömungsveränderungen im Kreislauf hervorgerufen, wie sie nach einer relativ schnellen Infusion, wie z. B. 1000 ml in einer Stunde, eintreten. Wir stellten nur bei der Gesamtgerinnung eine Veränderung fest und zwar eine Verkürzung in der Rekalzifizierungszeit, die auch von BEDARIDA (5) beschrieben wird und mit der von RIEDEL (62) im TEG gefundenen Verkürzung übereinstimmt. Für die Verkürzung der Gesamtgerinnungsaktivität, die in vivo und in vitro auftrat, kann die Calciumionenkonzentration von Haemaccel (12,5 mval/l) verantwortlich sein. Wir können also berechtigterweise sagen, daß durch Haemaccel nur eine geringe Veränderung des Gerinnungspotentials entsteht. Gleichzeitig läßt sich gerade bei Haemaccel zeigen, daß die Plasmaexpander in vitro nicht nur über eine Verdünnung wirken, sondern selbst in den Gerinnungsablauf eingreifen müssen.

Nach Infusion von 1000 ml P e r i s t o n blieb in vivo die Gesamtgerinnungszeit nahezu unverändert. In der Vorphase und in der I. Gerinnungsphase kam es sogar zu einer

Aktivitätssteigerung (62). Diese Eigenschaft des Periston, die Plasmathrombokinasenbildung zu beschleunigen, nützte CHEVALLIER (15) aus, der 1949 bei zwei Fällen von spontaner haemophiler Blutung diese mit 500 ml 3,5 %iger Lösung von PVP zum Stehen bringen konnte. Auch HUMMEL und HALSE (40, 41) erkannten im Mäuseschwanzversuch die blutstillende Wirkung von PVP, die sie mit der thromagglutinierenden Eigenschaft der Kolloide erklärten. Gleichzeitig fanden sie eine Verlängerung in der Rekalzifizierungszeit, die eine Steigerung des Gerinnungspotentials ausschließen ließ. In vitro kam es bei allen Untersuchungsmethoden zu einer Abnahme der Gerinnungsaktivität, die Ausdruck einer Verdünnung sein dürfte. Andere Autoren - HECHT und WEESE (34), CLARK (16), WILDEGANS (76) und GIOMINI (27) - konnten keinen Einfluß von PVP auf die Gerinnung beobachten.

S t e r o f u n d i n führte in vitro in allen drei Phasen der Blutgerinnung zu einer konzentrationsabhängigen Aktivitätsverminderung. Auch hier scheint die Verdünnung die Ursache für die Verlängerung zu sein. Die in vitro entstandene Gerinnungsverzögerung stimmt mit der in vivo auftretenden überein, so sofort nach Beendigung der Infusion von 1000 ml die Gerinnungsaktivität vermindert ist. In vivo kam es dann 5 Stunden später zu einer Aktivitätssteigerung, aber zu einem Zeitpunkt, zu dem das Sterofundin die Blutbahn bereits wieder verlassen hat und Gegenregulationen des Organismus eintreten.

Wie können nun überhaupt die Plasmaexpander eine Veränderung der Blutgerinnung bewirken? Ganz allgemein kann es zu einer Verlängerung der Gerinnung durch eine Verdünnung kommen, die in vivo auch durch den Hb-Abfall gemessen werden kann, durch pH-Verschiebungen und durch den Einstrom gerinnungshemmender Faktoren. Eine Erhöhung der Gerinnungsaktivität kann durch eine optimale Calciumionen-

konzentration, durch die es nach DEUTSCH (17) zu einer Gerinnungsförderung kommt, bewirkt werden, dann durch den Gehalt der Lösungen an fibrinoplastischen Substanzen und durch Einschwemmung extravasaler Flüssigkeit aus Depots, wie z. B. der Leber, die eine hohe Konzentration an gerinnungsfördernden Faktoren aufweist. Daneben spielen in vivo noch weitere Vorgänge eine Rolle, die die Koagulation verändern können. So dürfen wir die endokrinen und humoralen Reaktionen nicht übersehen, ebenso wenig die psychischen Einflüsse. Dazu können die Plasmaexpander in vivo über ihre Kreislaufwirksamkeit, durch die eine veränderte intravasale Strömung hervorgerufen wird, auf das Gerinnungssystem einwirken, ohne selbst direkt einzugreifen. Trotz Fortfall sämtlicher Kompensationsvorgänge des Organismus haben wir bei den in vitro-Versuchen ebenfalls eine Veränderung der Gerinnung durch die Plasmaexpander gesehen, die nicht nur über eine Verdünnung zustande kam, wie man zunächst erwarten möchte. Bei NaCl trat zwar eine konzentrationsabhängige Verdünnung ein, dagegen kam es aber bei den Dextranlösungen in der Thrombinzeit und bei Haemaccel in der Rekalzifizierungszeit zu einer Aktivitätssteigerung. Die in vitro-Versuche bestätigen, daß die Plasmaexpander spezifisch auf die Gerinnung einwirken müssen, weil die Ergebnisse konzentrationsabhängig und reproduzierbar waren.

Welche Möglichkeiten bieten sich weiterhin, in den Gerinnungsablauf einzugreifen? Ob sie den Receptor für eine Substanz blockieren und sie damit unwirksam machen, kann hier nur als eine mögliche Reaktionsweise erwähnt werden. Wir kennen diese Antagonismen in der Pharmakologie, KUSCHINSKY spricht von kompetitiver Hemmung zwischen Histamin und Antihistaminika, Acetylcholin und Atropin und zwischen Vitamin K und Cumarinderivaten. Weiterhin könnten die Plasmaexpander die reaktive Gruppe einer Substanz zerstören

und somit ihre Wirksamkeit, die ja von ihrer chemischen Struktureigenschaft abhängt, aufheben. So wird z. B. Vitamin K₃ bei Fehlen der Methylgruppe unwirksam. Es bleibt jedoch weiteren Untersuchungen vorbehalten, in wie weit analoge Einwirkungsmöglichkeiten für die Plasmaexpander zutreffen.

Von seiten der Gerinnung können wir bei den Dextranen zu einer vorsichtigen klinischen Anwendung raten. Sie verfügen zwar über einen guten Volumeneffekt, aber ihr hemmender Einfluß auf die Gerinnung ist beachtlich. Obgleich in vivo die Einwirkung von Macrodex zunächst kompensiert werden kann, sollten Mengen über 1000 ml nach Möglichkeit nicht infundiert werden, schon gar nicht bei Patienten, bei denen Blutungsgefahr besteht. Weil die Dextrane eine deutliche Abnahme der Gerinnungsaktivität bewirken, wurde in letzter Zeit vorgeschlagen, sie in der Thromboseprophylaxe einzusetzen.

Die in vitro-Versuche sprechen für die Anwendung von Haemaccel, das nur in der Rekalzifizierungszeit zu einer Veränderung führt und zwar zu einer geringen Verkürzung, die allerdings in vivo stärker hervortritt, weil vom Organismus gerinnungsfördernde Faktoren aus den Depots hinzukommen. Haemaccel sollte deshalb besser nicht Patienten gegeben werden, die zu Thrombose neigen, dafür sollte es aber bei Operationen und sonstigen Blutungen den Dextranen vorgezogen werden.

Periston dürfte für die Therapie weniger günstig erscheinen, weil schon der Volumeneffekt unbedeutend ist und dazu noch ein negativer Einfluß auf die Blutgerinnung durch starke Verzögerung auftritt.

3) ZUSAMMENFASSUNG:

Es wurde die Einwirkung von Plasmaexpandern auf die Blutgerinnung in vitro untersucht. Zu jeweils 5 ml Citratblut wurden 0,5 ml, 1,0 ml, 1,5 ml und 2,0 ml der Infusionslösungen zugegeben und die Gerinnungsveränderung in der Rekalzifizierungszeit, in der Thromboplastin- und Thrombinzeit, dem Biggstest und in den Faktoren II, V, VII, VIII und IX bestimmt.

Beim 6 %igen und 10 %igen M a c r o d e x sowie beim R h e o m a c r o d e x fanden wir bei der Gesamtgerinnung eine Aktivitätsverminderung, obgleich es bei diesen Lösungen in der Thrombinzeit zu einer Aktivitätssteigerung kam. Der fibrinoplastische Effekt der Dextrane vermochte also nicht die Gerinnungsverzögerung im Quick auszugleichen. Trotz dieses Effektes ist die Gerinnungshemmung durch die Dextrane beachtenswert.

H a e m a c c e l bewirkte eine Zunahme der Gesamtgerinnungsaktivität, während der Quick und der Biggstest unverändert blieben.

P e r i s t o n führte in allen drei Gerinnungsphasen zu einer Abnahme der Gerinnungsaktivität, für die wir einen Verdünnungseffekt annehmen.

Auch N a C L und S t e r o f u n d i n riefen eine Verlängerung der Gerinnungszeit hervor, die bei beiden Lösungen annähernd gleich stark war und durch eine Verdünnung zustande kam.

Die Untersuchungen wurden in vitro durchgeführt, um die kreislaufbedingten Veränderungen und Kompensationsvorgänge, die in vivo eintreten, auszuschalten. Wir haben gesehen, daß die Plasmaexpander zu einer Beeinflussung der Gerinnung führten, die nicht nur durch eine Verdünnung hervorgerufen werden konnte, sondern spezifische Einwirkungen der jeweiligen Lösung darstellen mußten.

Für die klinische Anwendung ergeben sich folgende Schlüsse:

Die Dextrane, die zwar einen wirkungsvollen Volumeneffekt aufweisen, sollten wegen ihrer beachtlichen Gerinnungsverzögerung bei Patienten mit Blutungsneigung nur vorsichtig angewandt werden. Aber gerade wegen ihrer Gerinnungshemmung können sie in der Thromboseprophylaxe eingesetzt werden.

Dagegen sollte Haemaccel wegen der Verkürzung der Gesamtgerinnungsaktivität bei thrombosegefährdeten Patienten zurückhaltend infundiert werden, jedoch bei Blutungsneigung - speziell auch bei Operationen - den Dextranen vorgezogen werden.

Periston, das sich nachteilig auf die Gerinnung auswirkt, indem es zu fast der gleichen Verzögerung wie NaCl führt und dazu noch über einen nur geringen Volumeneffekt verfügt, dürfte so den anderen Infusionslösungen unterlegen sein.

4) LITERATUR:

- 1) AHNEFELD, F.W., M. HALMAGY und K. ÜBERLA:
Untersuchungen zur Bewertung kolloidaler
Volumenersatzmittel
Anaest. 5, 137-143 (1965).
- 2) BAADER, H. und W. SCHNEUDER:
Epikritische Auswertung von 21 000 Transfusionen
mit konserviertem Blut oder Plasma
Bruns' Beitr. klin. Chir. 198, 61 (1959).
- 3) BARK, J.:
Das Verhalten verschiedener Labortests zur
Beurteilung der Verträglichkeit eines Plasma-
expanders
in: HORATZ, K., FREY, R.: Schock und Plasma-
expander, Springer-Verlag 106-114 (1964).
- 4) BAUMGARTL, F.:
Die Prüfung von Blutersatzmitteln und die
physiologische Regeneration
Dtsch. med. Wschr. 83, 2045-2050 (1958).
- 5) BEDARIDA, G., P.L. CIPOLLI, B. MAGRASSI, S. MARIGA
und R. TURPINI:
Experimentelle und klinische Untersuchungen
mit einem Plasmaexpander bei der Substitutions-
therapie der zirkulierenden Flüssigkeitsmenge
Minerva Anest. 29, 328-340 (1963).
- 6) BENNHOLD, H. und R. SCHUBERT:
Über die Plasmaähnlichkeit des Periston
Klin. Wschr. 23, 30 (1944).
- 7) BIGAZZI, P.L.:
Der derzeitige Stand der Therapie mit Plasma-
ersatzmitteln
Minerva Anest. 29, 319-328 (1963).
- 8) BÖHMERT, F. und I. MÜNCHEN:
Schockbekämpfung mit einem neuartigen Plasma-
expander
Chirurg 34, 228-232 (1963).
- 9) BRAUN, B., Melsungen:
Plasmagel. Firmenmitteilungen.

- 10) BRINKMANN, E.R. und A. KELLERSMANN:
Der Schock und seine Behandlung mit dem
Plasmaexpander Haemacel
Med. Klin. 58, 1074-1077 (1963).
- 11) BUCHBORN, E.:
Schock und Kollaps
Handbuch der inneren Med. Bd. 9, S. 952-1148,
4. Aufl.
- 12) CARBONE, J., F.W. FURTH, R. SCOTT jr. und W.H. CROSBY:
An haemostatic defect associated with Dextran-
infusion
Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 85, 101-102 (1954).
- 13) CARSTENSEN, E.:
Infusionstherapie und parenterale Ernährung in
der Chirurgie
Schattauer Verlag, S. 90-94 (1964).
- 14) CAVAZZA, F. und C. CATANZARITI:
Klinisch-experimentelle Untersuchungen mit einem
neuen Plasmaersatzmittel
Minerva Anest. 29, 402-408 (1963).
- 15) CHEVALLIER, P.:
Polyvinylpyrrolidon in Haemophilia
Le Sang 20, 94-95 (1949).
- 16) CLERC, J.L.:
Polyvinylpyrrolidon or Subtosan for the
treatment of haemorrhages
Rev. therapeut. 4 (1948).
- 17) DEUTSCH, E.:
Gerinnungsphysiologie
in: NAEGEL, Th., MATIS, P.: Die thrombembolischen
Erkrankungen, F. K. Schattauer-Verlag Stuttgart,
S. 88 (1960).
- 18) DEUTSCH, E.:
Mikrozirkulation und Blutgerinnung
in: JUST, O.H., LUTZ, H.: Genese und Therapie
des Schocks, G. Thieme-Verlag Stuttgart, S. 102
(1965).
- 19) DUESBERG, R. und E.F. GERSMEYER:
Fortschritte in der Erkennung und Therapie des
Kreislaufkollapses
Langenb. Arch. klin. Chir. 293, 373 (1960).

- 20) EICHLER, J.:
Liquorersatz bei chronischem subduralem
Haematom mit Unterdruck
Bibl. haemat. 16, 138-142 (1963).
- 21) EGLI, H.:
Zur Physiologie der Blutgerinnung
Dtsch. med. Wschr. 84, 2290-2294 (1959).
- 22) EUFINGER, H. und J. EICHLER:
Schock und Plasmaexpander
in: HORATZ, K., FREY, R.: Schock und Plasma-
expander, Springer-Verlag, S. 84-98 (1964).
- 23) FISCHER, R. und H. BERNING:
Über die Beeinflussung des Mineralhaushaltes
durch eine Plasmasubstitutionslösung
Med. Klin. 34, 1443 (1962).
- 24) FROESCHLIN, W.:
Schocktherapie mit Haemaccel, einem neuen
Plasmaexpander
Dtsch. med. Wschr. 87, 811-819 (1962).
- 25) GEIGY:
Documenta Geigy
Wissenschaftliche Tabellen, 6. Aufl. (1962).
- 26) GELIN, L.E.:
Haematorheologische Veränderungen bei Trauma
in: HORATZ, K., FREY, R.: Schock und Plasma-
expander, Springer-Verlag, S. 64-83 (1964).
- 27) GIOMINI, M.L. und P. GIANOTTI:
Klinische Prüfung eines neuen Plasmaexpander
Minerva Anest. 29, 364-369 (1963).
- 28) GRUBER, U.F.:
Sofortmaßnahmen bei Schockpatienten
Fortschritte der Medizin 83, 296-297 (1965).
- 29) GRUBER, U.F. und M. ALLGÖWER:
Indikationen für Plasmaexpander
in: HORATZ, K., FREY, R.: Schock und Plasma-
expander, Springer-Verlag, S. 137-143 (1964).
- 30) GRÖNING, W.:
Das Verhalten des Blutbolumens beim Menschen
nach Infusion von Blutersatzflüssigkeiten
Klin. Wschr. 32, 351 (1954).

- 31) HAUSS, W.:
Über das humorale Kollapssyndrom
Klin. Wschr. 537 (1950).
- 32) HAVERS, L., J. v. BORGSTEDT und H. BREUER:
Klinisch-experimentelle Untersuchungen mit
einem neuen Plasmaexpander (Haemacel)
Dtsch. med. Wschr. 87, 730-737 (1962).
- 33) HECHT, G., G. JOPPICH und H. WEESE:
Periston, effect and detection in dehydrated
infants
Kinderheilk. 96, 145-148 (1948).
- 34) HECHT, G. und H. WEESE:
Periston, ein neuer Blutflüssigkeitersatz
Münch. med. Wschr. 1, 145-148 (1943).
- 35) HENSCHEL, W.F.:
Die Bedeutung der Plasmaexpander für die
moderne Narkose
Anaest. 8, 50-54 (1959).
- 36) HOFMEISTER, L.:
Infusionstherapie bei Verbrennungen
Anaest. 8, 38-41 (1959).
- 37) HOHMANN, G.:
Plasmaexpander während der Periduralanaesthesie
Anaest. 8, 268-269 (1959).
- 38) HORATZ, K. und R. LANGER:
Probleme der Schockbekämpfung im Verteidigungsfall
Wehrmed. Mittlg. H. 9 (1963).
- 39) HOGAN, J.:
The intravenous use of colloidal (Gelatine)
Solution in shock
J. Amer. med. Ass. 66, 721 (1915).
- 40) HUMMEL, K. und Th. HALSE:
Das Problem der spontanen Blutstillung und
Wirkungsweise der lokalen Haemostyptika
Langenb. Arch. klin. Chir. 269, 1 (1951).
- 41) HUMMEL, K. und Th. HALSE:
Theoretische Grundlagen der blutstillenden
Wirkung von Kolloiden
Klin. Wschr. 29/30, 688-693 (1957).
- 42) JACOBÆUS, U.:
Studies on the effect of Dextran on the coagula-
tion of blood
Acta med. Scand. 157, 322 (1957).

- 43) KAULLA v., K.N. und R. VOCK:
Zur Frage der postoperativen Gerinnungs-
beschleunigung
Dtsch. Z. f. Chir. 256, 74-88 (1942).
- 44) KILLIAN, H.:
Haemaccel, ein neuer Plasmaexpander, zugleich
ein Beitrag zur Steuerung einer Infusion
Med. Klin. 58, 560-566 (1963).
- 45) KIRCHNER, E.:
Die Behandlung der akuten tonischen Kreislauf-
insuffizienz
Bibl. haemat. 16, 127-133 (1963).
- 46) LASCH, H.G.:
Über die Beziehungen zwischen Kreislauffunktion
und Blutgerinnung bei Hyperthyreose und Herzinfarkt
Dtsch. Arch. f. klin. Med. 205, 131-138 (1958).
- 47) LASCH, H.G.:
Über die Beziehungen zwischen Blutgerinnung
und Kreislauffunktion
Z. ges. exp. Med. 129, 484-485 (1958).
- 48) LAUREL, A.B.:
Influence of Dextran on the conversion of
Fibrinogen to Fibrin
Scand. J. Clin. Labor Invest. 3, 262 (1951).
- 49) LINDNER, J.:
Morphologische Untersuchungen über das Schicksal
von Plasmaexpandern
in: HORATZ, K., FREY, R.: Schock und Plasma-
expander, Springer-Verlag, S. 23-63 (1964).
- 50) LOENNECKEN, J.:
Plasmaexpander bei Schädelhirnverletzungen
Anaest. 8, 270-272 (1959).
- 51) MARGGRAF, W.:
Ursachen unterschiedlicher Schocksituationen
in der Unfallchirurgie und die zu ergreifenden
Gegenmaßnahmen
Chirurg 35, 289-295 (1964).
- 52) MACHT, I.D.:
Influence of some drugs and of emotions on
bloodcoagulation
Amer. Med. Ass. 148, 265-270 (1952).

- 53) MARTI, W.K.:
Intraarterielle Langzeitinfusion mit Vasodilatoren und niedrigmolekularem Dextran in der Behandlung peripherer arterieller Durchblutungsstörungen
Schweiz. med. Wschr. 93, 1746-1748 (1963).
- 54) MERTZ, D.P.:
Zur Verträglichkeit und über den Mechanismus renaler Effekte von Plasmaexpandern
in: HORATZ, K., FREY, R.: Schock und Plasmaexpander, Springer-Verlag, S. 143-147 (1964).
- 55) MEYER, W.:
Alltägliche Schockprobleme, ihre Genese und therapeutischen Möglichkeiten
Schweiz. Rundschau f. Med. 53, 362-369 (1964).
- 56) MOELLER, J. und A. SYKODES:
Verträglichkeit von Haemaccel unter besonderer Berücksichtigung der Nierenfunktion
Dtsch. med. Wschr. 87, 726-729 (1962).
- 57) MUSCHAWECK, R. und W. BENOIT:
Zur Pharmakologie von Haemaccel, einem neuen kolloidalen Plasmaersatzmittel
Arzneimittelforsch. 12, 380-382 (1962).
- 58) OEFF, K.:
Über den Wirkungsmechanismus von kolloidalen Plasmaersatzmitteln
Anaest. 8, 45-55 (1959).
- 59) PANNACCIULLI, E. und G.C. SERRA:
Kreislaufwirkung eines neuen aus Polymerisaten abgebauter Gelatine bestehenden Plasmaersatzmittels
Minerva Anest. 29, 369-372 (1963).
- 60) REHN, J.:
Der Schock in der Chirurgie - seine Diagnostik und Therapie
Dtsch. med. Wschr. 86, 1645 (1961).
- 61) REHN, J.:
Verbrennungen und Plasmaersatzmittel
Anaest. 8, 264-268 (1959).
- 62) RIEDEL, H.:
Blutgerinnungsveränderungen durch Blutersatzflüssigkeiten
Inaugural-Dissertation, Marburg 1965.

- 63) SANTI, G. und M. SAULI:
Plasmaersatzmittel und Schock
Acta Anest. 19, 431-444 (1956).
- 64) SCHEGA, H.W.:
Künstliche Infusionen in der Therapie
des Verbrennungsschocks
Chirurg 25, 396-398 (1954).
- 65) SCHERER, F. und K.H. WUNSCH:
Klinische Erfahrungen mit einem neuen
Plasmaexpander
Chirurg 34, 356-361 (1963).
- 66) SCHMIDT-THOME, J., A. MAGER und H.H. SCHÖNE:
Zur Chemie von Haemaccel, einem neuen
Plasmaexpander
Arzneimittelforsch. 12, 378-380 (1962).
- 67) SCHMITZ, H.:
Über das Schicksal von Macrodex im Organismus
Klin. Wschr. 23/24, 424-425 (1962).
- 68) SCHWAIGER, M. und K. SCHMEISSER:
Zur Infusionstherapie nach Eingriffen am Magen
Chirurg 21, 613-615 (1950).
- 69) SCHWARZKOPF, W.:
Zur Wirkung von Dextran als Plasmaexpander
Z. f. klin. Med. 157, 156-166 (1962).
- 70) SCHWICK, G.:
Beiträge zur Diagnostik von Gerinnungsstörungen
Laboratoriumsblätter Behringwerke, H. 1 (1961).
- 71) SCHWICK, G. und U. FREUND:
Immunologische Untersuchungen mit Haemaccel
Dtsch. med. Wschr. 87, 737-741 (1962).
- 72) SEEGER, W.H., W.G. LEWINE und S.A. JOHNSON:
Inhibition of Prothrombin Activation with Dextran
J. Apl. Physiol. 7, 617-620 (1955).
- 73) TOURTELOTTE, D. und H.E. WILLIAMS:
Chemical modification of Gelatine for use as
Plasmaexpander
Recent advances in Gelatine and glue
Research, London 1957, S. 246.

- 74) VIERECK, J.H. und V. KÖHLER:
Die Bedeutung lokal angewandter Kolloide
für die Verhütung von Nachblutungen bei
extrapleuraler Pneumolyse
Klin. Wschr. 31, 855-856 (1953).
- 75) WEESE, H.:
Indifferente Kolloide in Chirurgie und innerer
Medizin
Dtsch. med. Wschr. 76, 757 (1951).
- 76) WILDEGANS, H.:
Kristalloide und kolloidale Blutersatzlösungen
Med. Klin. 47, 1134 (1952).

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. M. S c h w a i g e r danken, daß mir in der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg ein Arbeitsplatz zur Verfügung gestellt wurde.

Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. H. O e h m i g und Herrn Dr. K.-H. M ü l l e r für die Überlassung des Dissertationsthemas sowie für die freundliche Unterstützung und Beratung bei der Durchführung der Arbeit.

L e b e n s l a u f

Am 9. Januar 1940 wurde ich, Edelgard L o s k e, als Tochter des Regierungsbaurates Johannes Loske und dessen Ehefrau Angelika geb. Schneider in Breslau geboren.

Nach der Ausweisung aus Schlesien trat ich im Herbst 1946 in Nöpke, Bezirk Hannover, in die Volksschule ein. Im Frühjahr 1951 besuchte ich für einige Monate das Mädchengymnasium in Nienburg/Weser und anschließend bis 1957 ein Mädchengymnasium in Köln. Am Realgymnasium in Dillenburg bestand ich im März 1960 das Abitur. Ich begann das Medizinstudium in Marburg, wo ich 1962 das Physikum ablegte. Dann studierte ich je ein Semester in Kiel und Innsbruck und kehrte anschließend nach Marburg zurück. Hier bestand ich im März 1966 das medizinische Staatsexamen.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

in Marburg:

Beckmann	Hornung	Rohen
Berendes	Lang	Sauer
Bickel	Linneweh	Schleyer
Braun-Falco	Löhr	Schmid
Bücher	Mahr	Schälmerich
Dimroth	Mann	Schwaiger
Dölle	Martini	Seidel
Drawert	Marx	Siegert
Exner	Mattes	Siess
Gedigk	du Mesnil	Streicher
Hamm	Niessing	Vogt
Hensel	Overbeck	Walcher
Hildebrand	Petry	Werdt
		Würterle

in Kiel:

Bernsmeier
Eufinger
Gärtner
Holland
Huber
Knothe
Lemmert
Pau

in Innsbruck:

Ganner
Halhuber
Huber
Lang
Rößler
Scharfetter
Steiner
Stönger
Tapfer

